

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Kolorektal

2.1.1 Epidemiologi

Kanker kolorektal adalah kanker urutan ketiga yang banyak yang menyerang pria dengan persentase 10,0% dan yang kedua terbanyak pada wanita dengan persentase 9,2% dari seluruh penderita kanker di seluruh dunia. Hampir 55 % kasus kanker kolorektal terjadi di negara maju dengan budaya barat. Ada variasi geografis dalam insidensi di seluruh dunia dimana insidensi tertinggi diperkirakan berada di Australia dan Selandia Baru dengan *Age Standardized Rate* (ASR) 44,8 pada pria dan 32,2 pada wanita per 100.000.² Hal ini berkaitan karena Australia dan Selandia Baru adalah negara tujuan migrasi, terdapat hubungan peningkatan risiko kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi dari negara asal.¹¹

Kematian pasien kanker kolorektal lebih banyak terjadi di daerah yang kurang berkembang dengan persentase 52% dari jumlah kematian pasien kanker kolorektal di dunia. Tingkat kematian pasien kanker kolorektal tertinggi diperkirakan di Eropa Tengah dan Timur dengan ASR 20,3 per 100.000 untuk laki-laki dan 11,7 per 100.000 untuk perempuan. Tingkat kematian terendah terdapat di Afrika Barat dengan ASR 3,5 per 100.000 untuk laki-laki dan 3,0 per 100.000 untuk perempuan.²

Di Indonesia kanker kolorektal adalah keganasan yang sering terjadi baik pada pria dan wanita setelah kanker prostat dan kanker payudara dengan persentase 11,5% dari jumlah seluruh pasien kanker di Indonesia.² Insidensi kanker kolorektal di Indonesia cukup tinggi, demikian juga angka kematiannya. Insidensi kanker kolorektal pada pria sebanding dengan wanita dan lebih banyak terjadi pada usia produktif. Hal ini berbeda dengan data yang diperoleh di negara berat dimana kanker biasanya terjadi pada pasien usia lanjut. Perbandingan insidensi pada laki-laki dan perempuan adalah 3 berbanding 1 dan kurang dari 50% kanker kolon dan rektum ditemukan di rektosigmoid.¹

Kanker kolorektal banyak dijumpai pada usia produktif. Data kesehatan pada tahun 1996-2000 menunjukkan bahwa puncak insidensi kanker kolorektal di Jakarta terjadi pada usia 40-49 tahun dan 50-69 tahun.³ Data lainnya dari Depkes menunjukkan insidensi kanker kolorektal dengan usia kurang dari 45 tahun pada 4 kota besar di Indonesia sebagai berikut, 47,85% di Jakarta, 54,5% di Bandung, 44,3% di Makassar dan 48,2% di Padang.¹³ Data pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2009 dan 2010 menunjukkan populasi usia terbanyak berada pada usia 51-60 tahun yaitu sekitar 35%.⁴

2.1.2 Jenis Kanker Kolorektal

1. Adenokarsinoma

Sebagian besar kanker kolorektal (98%) adalah tipe adenokarsinoma.¹³

Kanker muncul dari sel epitel kelenjar di lapisan dalam usus yang dapat

menyebar ke dalam dinding kolon dan berpotensi untuk metastasis ke kelenjar getah bening (KGB). Adenokarsinoma muncul dari lapisan epitel kelenjar sehingga mensekresi mukus untuk melubrikasi bagian dalam kolon dan rektum.¹⁴

2. Karsinoid tumor

Kurang dari 2% keganasan kolorektum adalah jenis karsinoid tumor, tetapi hampir separuh dari tumor ganas usus halus adalah jenis karsinoid tumor. Tumor ini terbentuk dari sel *Kulchitsky* yang memproduksi hormon pada dinding usus yaitu *5-hidroksitriptamin*. Karsinoid tumor sering ditemukan pada rektum dan apendiks namun biasanya asimtomatik dan jarang bermetastasis, walaupun mungkin memperlihatkan penyebaran lokal yang ekstensif.¹³

3. *Gastrointestinal stromal tumor* (GISTs)

Tumor ini terbentuk dari sel spesifik pada dinding kolon disebut *intestinal cells of Cajal*. Tumor ini adalah tumor mesenkim yang menyerang traktus digestivus yang berasal dari sel ganglion myenteric. Terdapat jenis benigna dan malignana. Tumor ini sering ditemukan di bagian traktus digestivus atas, namun pada kolon hanya sekitar 5%. Ahli Patologi mendeskripsikan tipe GISTs ini sebagai *spindle*, *epitheloid*, dan campuran. Sekitar 70% GISTs merupakan tipe *spindle*, 20% merupakan tipe *epitheloid*, dan 10% merupakan tipe campuran.¹⁵

2.1.3 Tanda dan Gejala Klinis

Tanda dan gejala dari kanker kolon bervariasi dan tidak spesifik dan sering kali tidak didapatkan gejala dan tanda dini dari kanker kolorektal. Keluhan utama pasien dengan kanker kolorektal berhubungan dengan besar dan lokasi dari tumor dan ada tidaknya metastasis. Gejala muncul pada kanker kolorektal yang terjadi sudah lama dan berprognosis buruk.¹⁶ Umumnya gejala pertama timbul karena penyulit yaitu gangguan faal usus, obstruksi, perdarahan atau akibat penyebaran.¹

Gejala klinis kanker kolorektal pada lokasi tumor di kolon kiri berbeda dengan kanan. Tumor di kolon kiri sering bersifat skirotik sehingga lebih banyak menimbulkan stenosis dan obstruksi karena feses sudah menjadi padat. Tumor pada kolon kiri dan rektum menyebabkan perubahan pola defekasi seperti konstipasi atau defekasi dengan tenesmi, semakin distal letak tumor feses semakin menipis atau seperti kotoran kambing atau lebih cair disertai darah atau lendir. Pada kanker kolon kanan jarang terjadi stenosis karena feses masih cair. Gejala umumnya adalah dispepsia, kelemahan umum penurunan berat badan dan anemia. Pada kanker di kolon kanan didapatkan masa di perut kanan bawah.¹

2.1.4 Deteksi Dini dan Diagnosis

Deteksi dini adalah investigasi pada individu asimtomatik yang bertujuan untuk mendeteksi adanya penyakit pada stadium dini sehingga dapat dilakukan terapi kuratif. Deteksi dini dilakukan pada:¹⁰

- Deteksi dini dilakukan pada individu yang berusia di atas 40 tahun.

- Deteksi dini dilakukan pada kelompok masyarakat yang :
 - Penderita yang memiliki riwayat penyakit kolitis ulserativa atau Crohn > 10 tahun,
 - Penderita yang memiliki riwayat polipektomi pada adenoma kolorektal,
 - Individu dengan adanya riwayat keluarga penderita kanker kolorektal karena memiliki risiko 5 kali lebih tinggi untuk terkena kanker kolorektal.

Gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi kanker kolorektal:

a. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis:¹⁰

- Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu (semua umur)
- Perdarahan per-anum tanpa gejala anal (di atas 60 tahun)
- Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (di atas 60 tahun)
- Massa teraba pada fossa iliaka dekstra (semua umur)
- Massa intra-luminal di dalam rektum
- Tanda-tanda obstruksi mekanik usus.
- Setiap penderita dengan anemia defisiensi Fe dengan hemoglobin < 11 g% pada pria dan hemoglobin < 10 g% pada wanita pasca menopause

b. Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:¹⁷

- Keadaan tumor: ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, cervix uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os coccygis.
- Mobilitas tumor: hal ini sangat penting untuk mengetahui tingkat keberhasilan terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum. Pada lesi dalam yang sudah mengalami ulserasi umumnya terjadi perlekatan dan fiksasi pada struktur ekstra-rektal.
- Ekstensi penjaran yang diukur dari besar ukuran tumor dan karakteristik pertumbuhan primer dan sebagian lagi dari mobilitas atau fiksasi lesi.

2.1.5 Lokasi Kanker Kolorektal

Embriologi usus besar berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai tepat di sebelah distal muara duktus biliaris ke dalam duodenum dan berakhir di dua per tiga proksimal kolon transversum. Bagian traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoid, rectum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior.¹⁸ Berdasarkan embriologi inilah kolon dapat dibagi menjadi 2 ,

yaitu kolon kanan yang terdiri dari caecum, kolon ascenden , fleksura hepatica dan 2/3 proksimal kolon transversum serta kolon kiri yang terdiri dari 1/3 distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon descenden, kolon sigmoid dan rectum.

Menurut lokasi, kanker kolorektal dapat diklasifikasikan menjadi kanker kolon kanan dan kanker kolon kiri. Lokasi tumor pada kanker kolorektal mempengaruhi gejala klinis pada pasien.¹

Penelitian deskriptif di Amerika Serikat yang melibatkan 763 pasien kanker kolorektal menunjukkan 69% atau 526 pasien diantaranya terdapat keganasan di kolon kiri dan sisanya 31% atau 237 pasien terdapat keganasan di kolon kanan.¹⁹

Penelitian lainnya di Amerika Serikat yang melibatkan 134 pasien kanker kolorektal keturunan Puerto Rico menunjukkan distribusi dari kanker kolorektal adalah sebagai berikut : kanker kolon kanan sebesar 22,4% atau 30 pasien, keganasan di kolon transversum setara 1,5% atau 2 pasien, kanker di kolon kiri ditemukan pada 38,0% atau 51 pasien dan keganasan rektal setara 38,0% atau 51 pasien.²⁰

Penelitian di Iran yang melibatkan 442 pasien kanker kolorektal sebagai sampel menunjukkan 157 (35,5%) kanker terletak di sepanjang kolon dan 285 (64,5%) kanker rektum. Poporsi letak tumor di kolon kanan sebesar 43,3% dan 56,7% di kolon kiri.²¹

Penelitian di RSUP Kariadi menunjukkan distribusi lokasi kanker kolorektal pada tahun 2010 sebagai berikut : kolon ascenden sebesar 12,5%, kolon transversum 5,8%, kolon descendens 6,8%, kolon sigmoid 14,4% ,rektum 60% dan anus 1,2%.⁴

2.2 Indeks Eritrosit

2.2.1 Definisi

Indeks eritrosit adalah kuantifikasi ukuran dan kandungan hemoglobin dalam sel darah merah. Pemeriksaan indeks eritrosit termasuk dalam pemeriksaan darah rutin. Pemeriksaan ini memberi keterangan mengenai *Mean Corpuscular Volume* (MCV) atau ukuran rata-rata eritrosit , *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) atau banyaknya hemoglobin sel rerata, dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) atau konsentrasi hemoglobin sel rerata. Indeks eritrosit telah digunakan secara luas dalam klasifikasi anemia serta membantu mencari penyebab anemia.

2.2.1.1 Mean Corpuscular Volume

MCV adalah volume rata-rata sel darah merah dalam spesimen. Nilai MCV meningkat atau berkurang sesuai dengan ukuran rata-rata sel darah merah. Nilai MCV rendah menunjukkan mikrositik (ukuran rata-rata eritrosit kecil), nilai MCV yang normal menunjukkan normositik (ukuran rata-rata eritrosit normal), dan nilai MCV diatas rentang normal menunjukkan makrositik (ukuran rata-rata eritrosit besar). Kisaran referensi untuk nilai MCV adalah 80-96 femtoliter (fL) / sel darah merah pada orang dewasa. Rentang referensi ini dapat bervariasi bergantung pada laboratorium tempat pemeriksaan. MCV merupakan indikator kekurangan zat besi

yang spesifik setelah thalasemia dan anemia penyakit kronis disingkirkan.²² Rumus penghitungan MCV adalah sebagai berikut:

$$\text{MCV} = \frac{\text{ht} \times 10 \text{ fl}}{\text{jumlah eritrosit (juta)}}$$

2.2.1.2 Mean Corpuscular Hemoglobin

MCH memberikan informasi rata-rata hemoglobin yang ada di dalam satu eritrosit. Nilai MCH rendah menunjukkan hipokromik (jumlah rata-rata hemoglobin kurang dari normal), nilai MCH yang normal menunjukkan normokromik (jumlah rata-rata hemoglobin normal), dan nilai MCH tinggi menunjukkan hiperkromik (jumlah rata-rata hemoglobin rendah). Nilai MCH cenderung sebanding dengan MCV. Rentang normal adalah 27 sampai 33 pikogram ($\text{pg} = 10^{-12}$ gram, atau mikromikrogram).²³ Rumus penghitungan MCH adalah sebagai berikut:

$$\text{MCH} = \frac{\text{hb} \times 10 \text{ pg}}{\text{jumlah eritrosit (juta)}}$$

2.2.1.3 Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCHC memberikan informasi berat rata-rata hemoglobin per satuan volume sel darah merah. MCHC dapat ditentukan secara manual dengan membagi

hemoglobin per desiliter darah dengan hematokrit. Nilai rujukan berkisar dari 33 sampai 36%.²³ Rumus penghitungan MCHC adalah sebagai berikut:

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb}}{\text{Ht}} \times 100\%$$

2.2.2 Hubungan Indeks Eritrosit dan Kanker Kolorektal

Indeks eritrosit dan kadar hemoglobin yang memenuhi kriteria untuk anemia defisiensi zat besi seperti yang didefinisikan oleh *Referral Guidelines for Suspected Cancer issued by the Department of Health* pada tahun 1999, anemia kekurangan zat besi dalam kriteria "target menunggu" adalah kadar hemoglobin rendah, <11 g% pada laki-laki dan <10 g% pada wanita postmenopause dengan MCV<78 fL dan / atau feritin serum <12 ng / ml.⁹

Indeks eritrosit menggambarkan morfologi dari sel darah merah. Pada pasien kanker kolorektal, prevalensi anemia sebesar 51% dan jenis anemianya adalah anemia defisiensi besi.⁵ Hal ini terjadi karena adanya perdarahan kronik traktus digestivus yang bersifat semu dan tidak disadari oleh penderita sehingga perdarahan semu ini terus menerus terjadi. Perdarahan kronik dapat menyebabkan depleksi besi dalam tubuh dimana besi adalah salah satu faktor penting yang digunakan dalam produksi sel darah. Sel darah merah baru yang terbentuk memiliki gambaran mikrositik hipokromik dimana nilai MCV dan MCH di bawah dari rentang normal.²⁴

Penelitian deskriptif menunjukkan dari 127 pasien kanker kolorektal sisi kanan 87 pasien (69%) mengalami anemia, dan 70 pasien (55%) memiliki MCV yang

rendah. Sembilan puluh delapan pasien kanker kolorektal sisi kiri sebesar 44% mengalami anemia, dan 22% memiliki nilai MCV rendah.⁹

Penelitian yang menggunakan kadar hemoglobin dan MCV sebagai pendeteksi awal adanya kanker kolon sisi kanan menunjukkan hasil yang signifikan. Hubungan nilai MCV dan hemoglobin efektif dan dapat diterima untuk deteksi dini kanker kolorektal terutama letak tumor di kolon kanan.²⁵

Penelitian lain tentang anemia pada pasien kanker kolorektal menunjukkan bahwa MCV dan MCHC rendah pada pemeriksaan laboratorium darah rutin pasien kanker kolorektal dan menunjukkan morfologi eritrosit mikrositik hipokromik.²⁶

Hasil penelitian-penelitian yang ada menunjukkan terdapat perbedaan indeks eritrosit antara letak tumor di kolon kanan dan di kolon kiri dimana tumor di kolon kanan memiliki tendensi untuk terjadi anemia.^{5,25}

2.3 Hemoglobin

2.3.1 Definisi

Hemoglobin adalah molekul protein yang berbentuk bulat dan terdiri dari atas 4 subunit dengan berat molekul 64.450 yang berfungsi sebagai pigmen dan pembawa oksigen pada eritrosit. Hemoglobin merupakan senyawa pembawa oksigen pada sel darah merah.²⁷

Pemeriksaan kadar hemoglobin termasuk dalam pemeriksaan darah rutin. Hemoglobin dapat diukur secara kimia dan jumlah Hb/100 ml darah dapat digunakan sebagai indeks kapasitas pembawa oksigen dalam darah.

Nilai kadar hemoglobin normal bervariasi tergantung dari umur, jenis kelamin dan geografis. Rentang nilai normal kadar hemoglobin cenderung semakin meningkat dengan semakin mudanya usia. Laki-laki memiliki rentang nilai normal yang lebih tinggi dan pada penduduk yang tinggal di pegunungan kadar hemoglobin meningkat karena untuk mengikat oksigen lebih banyak dibutuhkan hemoglobin yang lebih banyak.²⁷

Kriteria nilai kadar hemoglobin normal berdasarkan umur dan usia yang sering digunakan adalah kriteria Dacie.²⁸

Tabel 2. Nilai Normal Kadar Hemoglobin menurut Dacie.

Usia dan Jenis Kelamin	Kadar Hemoglobin
Dewasa laki-laki	13,5 – 18,0 gr%
Dewasa wanita	11,5 – 16,5 gr%
Umur 12 tahun	11,5 - 14,8 gr%
Umur 1 tahun	11,0 – 13,0 gr%
Bayi (<3 bulan)	13,6 – 19,6 gr%

Menurut *National Cancer Institute* anemia dibagi menjadi 4 derajat berdasarkan tingkatan rentang kadar hemoglobinnya yaitu:²⁹

Tabel 3. Derajat Anemia berdasarkan kadar hemoglobin menurut *National Cancer Institute*.

Derajat Anemia	Kadar Hemoglobin
Normal	Perempuan 12.0 - 16.0 g%
	Laki-laki 14.0 - 18.0 g%
Anemia derajat 1	10.0 g% - nilai normal

Anemia derajat 2	8.0 - 10.0 g%
Anemia derajat 3	6.5 - 7.9 g%
Anemia derajat 4	< 6.5 g%

2.3.2 Hubungan Hemoglobin dan Kanker Kolorektal

Banyak penelitian tentang kadar hemoglobin pada pasien kanker kolorektal yang menitikberatkan pada kejadian anemia. Anemia adalah berkurangnya volume sel darah merah atau menurunnya konsentrasi hemoglobin di bawah nilai normal sesuai usia dan jenis kelamin. Anemia adalah salah satu gejala umum pada penyakit kanker kolorektal namun tidak semua pasien kanker kolorektal mengalami anemia.¹ Prevalensi anemia pada pasien kanker kolorektal sebesar 51%.⁵ Analisis univariat menunjukkan bahwa kanker yang terletak di caecum, kolon ascendens, dan kolon transversum; ukuran kanker, invasi lapisan otot, adanya metastasis KGB regional dan stadium klinis (Dukes B, C, dan D) menjadi faktor yang terkait dengan tingginya insidensi anemia pada pasien kanker kolorektal. Analisis multivariat menunjukkan bahwa umur, lokasi tumor, dan ukuran tumor termasuk faktor signifikan yang terkait dengan anemia pada pasien kanker kolorektal.²⁶

Salah satu penyebab anemia pada pasien kanker kolorektal adalah karena pendarahan. Perdarahan traktus digestivus adalah penyebab tersering terjadinya anemia defisiensi besi pada laki-laki dewasa dan urutan kedua pada wanita setelah perdarahan menstruasi. Perdarahan traktus digestivus pada pasien kanker kolorektal biasanya hanya bersifat semu sehingga tidak disadari dan mulai disadari saat gejala dari anemia mulai muncul.³⁰ Pada anemia akibat perdarahan kronik, jumlah

perdarahan sedikit namun berlangsung dalam jangka waktu yang lama. Anemia akibat perdarahan kronik jika tetap berlanjut dapat menjadi anemia defisiensi besi.²⁸

Analisis retrospektif menunjukkan bahwa mulai dari 4 tahun sebelum didiagnosis kanker, secara signifikan ($P < 0,001$) terjadi penurunan kadar hemoglobin sebesar 0,28 g / dl per 6 bulan yang ditemukan di antara kasus tetapi tidak di antara kontrol. Pasien kanker kolorektal dicirikan dengan penurunan kadar hemoglobin menetap dan jangka panjang.³¹

Penelitian di RSUP Dr. Kariadi menunjukkan bahwa 5 dari 12 pasien kanker kolon kanan (41,7%) dan 74 dari 101 pasien kanker kolon kiri (73,3%) mengalami anemia derajat ringan. Anemia derajat sedang dan berat dijumpai pada 7 dari 12 pasien lokasi tumor di kolon kanan (58,3%) dan 27 dari 101 pasien lokasi tumor di kolon kiri (26,7%). Anemia derajat ringan lebih banyak dijumpai pada lokasi tumor di kolon kiri sedangkan anemia derajat sedang dan berat lebih sering dijumpai pada lokasi tumor di kolon kanan.⁸ Hal ini disebabkan karena tumor di kolon kanan menyebabkan perdarahan terus menerus dalam jangka lama.³⁰

Penelitian di Norwegia menunjukkan hasil prevalensi anemia pada pasien kanker kolorektal berkurang secara bertahap dan linear pada lokasi tumor yang lebih distal. Anemia ditemukan pada 74,7% (215/288) dari pasien dengan tumor pada caecum atau kolon ascenden, 57,1% (48/84) di kolon transversum, 40,0% (180/300) di kolon sigmoid dan 30,5% (114 / 374) pada tumor di rektum.³²